

# 玉米须总黄酮提取物口腔崩解片的制备及质量控制

景怡<sup>1\*</sup>, 胡天惠<sup>2</sup>

(1. 江苏淮阴工学院, 江苏 淮安 223003; 2. 甘肃中医学院, 兰州 730000)

**[摘要]** 目的: 制备玉米须总黄酮提取物口腔崩解片并建立其质量控制方法。方法: 采用粉末直接压片法制备, 应用单因素试验考察压力、润滑剂和矫味剂; 以崩解时限为参数, 采用正交试验法优选崩解剂; 以溶出度及含量均匀度为指标, 考察其质量。结果: 优选的处方为玉米须总黄酮提取物 23%, 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP) 15%, 微晶纤维素(MCC) 35%, 桔子香精-甘露醇-阿司帕坦 1.2:5:2, 制得的口腔崩解片在 30 s 内崩解完全, 口感良好。溶出度及含量均匀度都符合 2010 年版《中国药典》要求。结论: 该制备工艺与质量控制方法简单可行。

**[关键词]** 玉米须总黄酮; 口腔崩解片; 崩解时间; 质量控制

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0036-03

## Preparation and Quality Control of Oral Disintegrating Tablet with Extracts of Total Flavonoids from *Zea mays*

JING Yi<sup>1\*</sup>, HU Tian-hui<sup>2</sup>

(1. Huaiyin Institute of Technology, Huai'an 223003, China;

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare oral disintegrating tablet with extracts of total flavonoids from *Zea mays*, and establish its quality control method. **Method:** Tablets were prepared by direct compression from powder, Single factor test was employed to investigate pressure, lubricants and flavoring agent; With disintegration time as index, disintegrating agent was optimized by orthogonal design. Its quality was investigated with dissolution and content uniformity as indexes. **Result:** Optimized formulation was as follows: extracts of total flavonoids from *Z. mays* 23%, cross-linked polyvinylpyrrolidone 15%, microcrystalline cellulose 35%, orange flavor-mannitol-aspartame 1.2:5:2, These prepared tablets could disintegrate completely within 30 s and had good taste. Dissolution and content uniformity were in line with requirement of 2010 edition of 'Chinese Pharmacopoeia'. **Conclusion:** This preparation and quality control were simple and feasible.

**[Key words]** total flavonoids from *Zea mays*; orally disintegrating tablet; disintegration time; quality control

玉米须中含有丰富的黄酮类化合物<sup>[1]</sup>, 前期研究结果显示玉米须总黄酮能预防实验性高血脂症大鼠脂代谢紊乱, 有效降低糖尿病高血脂症大鼠血糖及血脂水平, 提高抗氧化能力<sup>[2,3]</sup>。口腔崩解片是

服用时不需要水或只需少量水, 无需咀嚼, 遇唾液即能崩解或溶解, 借吞咽动力入胃的新型片剂, 具有起效快、生物利用度高、部分避免肝脏首关效应等优点<sup>[4]</sup>。本试验旨在优选玉米须总黄酮提取物口腔崩解片的制备工艺及处方, 并对其质量进行评价。

### 1 材料

芦丁对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 0080-9905), 玉米须总黄酮提取物(自制, 10 倍量 80% 乙醇回流提取得玉米须总黄酮粗产物, 以粗产物制备玉米须总黄酮质量浓度为 1.88 g·L<sup>-1</sup>的上样

**[收稿日期]** 20120509(008)

**[基金项目]** 江苏省淮阴工学院青年教师基金项目 (HGC1111)

**[通讯作者]** \* 景怡, 硕士, 讲师, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 0517-83591165, E-mail: hth520jy@163.com

液,通过 AB-8 大孔吸附树脂柱进行分离纯化,纯化后玉米须总黄酮纯度 61.35%),阿司帕坦(广州何济公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,泸州医药辅料厂),硬脂酸镁(贵州省桐梓化工厂),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、微粉硅胶(上海远宏化工制剂辅料技术有限公司),微晶纤维素(MCC,浙江湖州展望化学药业有限公司)。

78X22 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂),TPD 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司),ZRS28G 型智能溶出实验仪(天津大学无线电厂),754 型紫外-可见分光光度仪(上海菁华科技仪器有限公司)。

## 2 方法与结果

**2.1 口腔崩解片的制备** 原辅料预先过 80 目筛,取玉米须总黄酮提取物 35 g(玉米须总黄酮含量 61.35%)与阿司帕坦 3.0 g,桔子香精 1.8 g,硬脂酸镁 1.5 g,甘露醇 7.5 g,微粉硅胶 2.5 g 先混匀,再与 1 000 片处方量的乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮按等量递增法混匀,粉末直接压片,调节片重 150 mg,直径约 6 mm。

**2.2 矫味剂配比筛选** 优良的口腔崩解片应没有药物苦味,在口中崩解后,没有不溶颗粒的沙砾感。经预试验选择甘露醇、阿司帕坦和桔子香精为矫味剂,且确定甘露醇-阿司帕坦 5:2。在矫味剂总质量固定的条件下,设计 4 种配比,分别为 0.4:5:2(处方 1),0.8:5:2(处方 2),1.2:5:2(处方 3),1.6:5:2(处方 4)。将玉米须总黄酮提取物与桔子香精、甘露醇和阿司帕坦分别过 80 目筛,混合均匀,取适量粉末由健康志愿者测定口感。结果处方 1 微苦、有涩味、无沙砾感,处方 2 略甜、无涩味、无沙砾感,处方 3 甜、无涩味、无沙砾感,处方 4 甜、无涩味、无沙砾感。说明处方 3,4 均有良好口感,但从节约成本考虑,选择处方 3 为宜。

**2.3 崩解剂的筛选** 按国家食品药品监督管理局(SFDA)的要求,口腔崩解片的崩解时间 < 1 min。在预试验基础上,对 PVPP,L-HPC,MCC 用量进行考察,按  $L_9(3^4)$  正交表进行试验。采用综合评分法对结果进行评分,平均崩解时间  $Y_1$ ,口感  $Y_2$  为评价指标,依次为 3(体外崩解时间 28~34 s,无沙砾卅),2(体外崩解时间为 35~43 s,略沙砾卅),1分(体外崩解时间 44~52 s,有沙砾+)。综合考虑崩解时间在口腔崩解片质量评价中的重要性,将此指标权重定为 2,口感权重定为 1,故综合评分为  $Y = 2Y_1 + Y_2$ ,分数越高,处方设计越合理。因素水平见表 1,

试验安排及结果见表 2。

表 1 崩解剂优选正交试验因素水平

水平	A PVPP/%	B L-HPC/%	C MCC/%
1	10	5	25
2	15	10	35
3	20	15	45

表 2 崩解剂优选正交试验安排

No.	A	B	C	平均崩解 时间/s	口感 /+	综合 评分
1	1	1	1	49 ± 0.29	+	3
2	1	2	2	41 ± 0.35	++	6
3	1	3	3	46 ± 0.33	+++	4
4	2	1	2	27 ± 0.31	++	8
5	2	2	3	28 ± 0.29	++	6
6	2	3	1	37 ± 0.22	+++	7
7	3	1	3	53 ± 0.41	+	5
8	3	2	1	38 ± 0.47	+	5
9	3	3	2	36 ± 0.44	+++	7
$K_1$	4.3	5.3	5			
$K_2$	7	5.7	7			
$K_3$	5.7	6	5			
R	2.7	0.7	2			

由表 2 结果可知,优选的配比为  $A_2B_3C_2$ ,考虑到保证片剂质量的同时降低成本,因此不使用对崩解时间影响较小的 L-HPC。最终确定玉米须总黄酮提取物口腔崩解片中含 15% PVPP,35% MCC。

经上述试验确定优化后的玉米须总黄酮提取物口腔崩解片的处方(1 000 片)为玉米须总黄酮提取物 35 g,阿司帕坦 3.0 g,桔子香精 1.8 g,硬脂酸镁 1.5 g,微粉硅胶 2.5 g,乳糖 23.7 g,甘露醇 7.5 g,PVPP 22.5 g,MCC 52.5 g。

## 2.4 崩解时间考察

**2.4.1 体外崩解时间测定** 取药片 1 片,试管 1 支(直径 1~2 cm),加入药片,加 37 °C 纯化水 2 mL,放入 37 °C 水浴中,试管口复以 20 目筛(内径 600~710 μm 筛网),1 min 后反转试管,必要时加入纯化水 2~3 mL,应全部通过筛网。每批测定 6 片,结果见表 3。

**2.4.2 体内崩解时间测定** 健康志愿者 6 名,试验开始前 15 min 停止饮水,每人每次口含本品 1 片,至完全崩解,记录崩解时间。每次试验后漱口,试验

表 3 玉米须总黄酮提取物口腔崩解片质量检查 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

批号	体外崩解时间/s	体内崩解时间/s	溶出度/%	含量均匀度	含量/%
120405	25.6 ± 0.27	24.2 ± 0.65	88 ± 4.1	8.15 ± 0.52	99.6 ± 0.42
120410	25.8 ± 0.45	25.2 ± 0.53	87 ± 3.7	6.93 ± 0.43	100.2 ± 0.38
120415	26.9 ± 0.35	26.7 ± 0.72	88 ± 2.6	6.84 ± 0.62	100.8 ± 0.58

间隔 > 15 min。结果表明体内、外崩解时限有良好的相关性,体外崩解时限检查方法能够较为客观地反映口腔崩解片在体内的崩解情况(表 3)。

### 2.5 玉米须总黄酮含量测定

**2.5.1 对照品溶液的制备** 精密称取芦丁对照品 40 mg,置于 100 mL 量瓶中,加入 95% 乙醇溶液并稀释至刻度,摇匀,即得(每 mL 含无水芦丁 0.36 mg)。

**2.5.2 标准曲线的制备** 精密吸取对照溶液 0.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 mL,分别置于 50 mL 量瓶中,加 95% 乙醇 12 mL,加 5% 亚硝酸钠溶液 2.0 mL,混匀,放置 6 min,加 10% 硝酸铝 2.0 mL,放置 6 min,加 5% 氢氧化钠试液 20 mL,用 95% 乙醇稀释至刻度,摇匀,以第 1 瓶为空白溶液,用紫外-可见分光光度计在 500 nm 处测定吸光度,得回归方程  $Y = 12.615X - 0.00066$  ( $r = 0.9998$ ),线性范围 0.0144 ~ 0.072 g·L<sup>-1</sup>。

**2.5.3 供试品溶液的制备** 取 10 片自制的玉米须总黄酮提取物口腔崩解片,在研钵中研碎,精密称定 0.25 g,置 500 mL 量瓶中,加 95% 乙醇 30 mL,超声 20 min,定容至刻度,放冷,过滤,取续滤液 10 mL 置于 100 mL 量瓶中,按标准曲线法显色,用 95% 乙醇稀释至刻度,摇匀,即得。

**2.5.4 空白辅料溶液的制备** 按玉米须总黄酮提取物口腔崩解片的处方配比,精密称取混合均匀的辅料 2.511 g,取约 0.25 g,按 2.5.3 项下进行处理,即得。

**2.5.5 样品含量的测定** 取本品 10 片,研细,精密称取适量,按 2.5.3 项下方法制备供试品溶液,以空白辅料溶液为阴性对照,在 500 nm 波长处测定吸光度,按标准曲线所得的回归方程计算,按标示量计算,结果见表 3。

**2.5.6 精密度试验** 取芦丁对照品溶液,重复测定 6 次,结果 RSD 0.25%,说明仪器精密度良好。

**2.5.7 重复性试验** 取同一批号玉米须总黄酮提取物口腔崩解片,称取 5 份,按 2.5.3 项下方法操作并进样测定,样品中总黄酮含量 RSD 1.56%,结果表明重复性良好。

**2.5.8 稳定性试验** 取同一供试品溶液,分别于

0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 进样,测得供试品总黄酮含量 RSD 1.36%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.5.9 加样回收率试验** 精密称取芦丁对照品 35, 40, 45 mg 各 3 份,分别置于 100 mL 量瓶中,加入空白辅料(相当于 35 mg 主药所需辅料量),加 95% 乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,分别取续滤液 10 mL 置 100 mL 量瓶中,按标准曲线法显色,用 95% 乙醇稀释至刻度,摇匀,在 500 nm 波长处测定吸光度,结果平均回收率 99.76%,RSD 0.68%。

**2.6 溶出度测定**<sup>[5]</sup> 取本品 6 片,依 2010 年版《中国药典》溶出度测定法测定,计算每片的溶出度。结果见表 3,表明平均溶出不低于标示量的 80%,符合规定。

### 3 讨论

采用粉末直接压片法制备玉米须总黄酮提取物口腔崩解片,较冷冻干燥法、喷雾干燥法、挥发法等工艺具有操作简单、价格低廉等优点。通过优选矫味剂配比,可基本掩盖药物的不良气味,且无沙砾感,符合口腔崩解片的质量要求。目前对口腔崩解片崩解度检查方法无统一规定,根据国家食品药品监督管理局药品审评中心对口腔崩解片的技术要求,本实验按照口腔崩解片的剂型特点对体外崩解度检查方法改进,结果确定 1 min 内片剂全部通过 20 目筛即为崩解完全。并通过体内崩解度检查,结果表明体内、外崩解时限有良好相关性,体外崩解时限检查方法能够较为客观地反映口腔崩解片在体内的崩解情况。

#### [参考文献]

[1] 张慧恩,徐德平.玉米须黄酮类成分的研究[J].中药材,2007,30(2):164.

[2] 景怡,景荣琴,任远,等.玉米须总黄酮对高脂血症大鼠血脂及血液流变学指标的影响[J].中国新药杂志,2010,19(9):797.

[3] 景怡,景荣琴,胡天惠.玉米须总黄酮对糖尿病高脂血症大鼠血脂、血糖水平的影响及抗氧化作用[J].中药药理与临床,2011,27(2):85.

[4] 谢小云,王娟.口腔崩解片的研究进展[J].医药导报,2009,28(9):1179.

[5] 中国药典.二部[S].2010:附录 XC, XE.

[责任编辑 仝燕]